

Conectividade estrutural do cérebro: diferenças entre um cérebro normal e um cérebro com patologia

Carmen Ferra¹, Hugo Alexandre Ferreira^{1,2}, Pedro Gonçalves Pereira^{1,3}, Rui Manaças^{3,4}, Alexandre Andrade²

1. Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde – Área de especialização: Ressonância Magnética, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. carmensofiaferra@gmail.com
2. Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.
3. Serviço de Radiologia, Hospital dos Lusíadas.
4. Serviço de Neurorradiologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central.

RESUMO: Perceber a rede estrutural formada pelos neurónios no cérebro a nível da macro escala é um desafio atual na área das neurociências. Neste estudo analisou-se a conectividade estrutural do cérebro em 22 indivíduos saudáveis e em dois doentes com epilepsia pós-traumática. Avaliaram-se as diferenças entre estes dois grupos. Também se pesquisaram diferenças a nível do género e idade no grupo de indivíduos saudáveis e os que têm valores médios mais elevados nas métricas de caracterização da rede. Para tal, desenvolveu-se um protocolo de análise recorrendo a diversos *softwares* especializados e usaram-se métricas da Teoria dos Grafos para a caracterização da conectividade estrutural entre 118 regiões encefálicas distintas. Dentro do grupo dos indivíduos saudáveis concluiu-se que os homens, no geral, são os que têm média mais alta para as métricas de caracterização da rede estrutural. Contudo, não se observaram diferenças significativas em relação ao género nas métricas de caracterização global do cérebro. Relativamente à idade, esta correlaciona-se negativamente, no geral, com as métricas de caracterização da rede estrutural. As regiões onde se observaram as diferenças mais importantes entre indivíduos saudáveis e doentes são: o sulco rolândico, o hipocampo, o pré-cuneus, o tálamo e o cerebelo bilateralmente. Estas diferenças são consistentes com as imagens radiológicas dos doentes e com a literatura estudada sobre a epilepsia pós-traumática. Preveem-se desenvolvimentos para o estudo da conectividade estrutural do cérebro humano, uma vez que a sua potencialidade pode ser combinada com outros métodos de modo a caracterizar as alterações dos circuitos cerebrais.

Palavras-chave: rede estrutural, conectividade estrutural, imagem por tensor de difusão, matriz de conectividade, epilepsia pós-traumática.

Structural connectivity of the brain: differences between a normal brain and a brain with pathology

ABSTRACT: Understanding the large-scale structural network formed by neurons is a major challenge in neuroscience. In this study we analyzed the structural connectivity of the human brain in 22 healthy subjects and in two patients with post-traumatic epilepsy. We evaluated the differences between these two groups. We also investigated differences in connectivity regarding gender and age in healthy individuals. For this purpose, we developed an analysis protocol using specialized software applications and we used graph theory metrics to characterize the structural connectivity between 118 different brain regions. Within the group of healthy subjects we found that men in general are those with higher average values of graph theory metrics. However, there were no significant differences in gender regarding global characterization of the brain. In addition, age was, in general, negatively correlated to the connectivity metrics. The brain regions where the most important differences were observed between healthy individuals and patients were: the Rolandic sulcus, the hippocampus, the pre-cuneus, the thalamus and the cerebellum bilaterally. These differences were consistent with the

radiologic images of patients and the studied literature on post-traumatic epilepsy. Developments are expected for the study of the structural connectivity of the human brain, since its potential can be combined with other methods to characterize the disorders of brain circuits.

Keywords: structural network, structural connectivity, diffusion tensor imaging, connectivity matrices, post-traumatic epilepsy.

Introdução

A matriz de conexão do cérebro humano representa um alicerce na pesquisa neurobiológica aplicada. No entanto, a rede de conexões anatômicas que ligam os elementos neuronais do cérebro humano continua em grande parte desconhecida. Assim, compreender a rede estrutural formada pelos neurônios no cérebro a nível da macro escala é um desafio atual nas áreas das neurociências¹.

A conectividade estrutural ou anatômica é um conceito que tem como objetivo descrever as conexões da substância branca entre regiões cerebrais. A conectividade cerebral é usualmente representada por uma rede binária cuja topologia pode ser avaliada usando a teoria dos grafos²⁻³. Esta rede estrutural pode ser estudada recorrendo a várias métricas e também através das técnicas de imagem por tensor de difusão e da imagem por espectro de difusão⁴⁻⁵. Atualmente, há muito ainda que perceber a nível da estrutura do cérebro e de como esta condiciona a sua funcionalidade⁶. À luz destas novas técnicas e conceitos torna-se assim pertinente reestudar as patologias cerebrais. Assim, o objetivo deste trabalho foi:

- Criar uma metodologia para a análise da conectividade estrutural do cérebro utilizando *softwares* gratuitos e MATLAB.
- Caracterizar globalmente a organização da rede cerebral e identificar subestruturas da rede relevantes e as suas interrelações em indivíduos saudáveis.
- Observar as alterações em doentes com epilepsia pós-traumática no sentido de perceber se a metodologia desenvolvida consegue identificar essas mesmas alterações.

Métricas para caracterização da rede estrutural

A rede estrutural pode ser quantitativamente descrita por uma grande variedade de métricas⁷ (cf. Figuras 1 e 2).

Nó: Cada neurónio, grupo de neurónios ou região encefálica pode ser considerado como um nó independente e homogêneo⁵.

Conexão (edge): A nível celular, as conexões geralmente representam sinapses entre neurónios⁵. A nível da macro escala representam tratos axonais.

Força do nó: É o número total de conexões estabelecidas pelo nó⁷. Por exemplo, o número total de tratos axonais.

Grau do nó: É o número de nós aos quais o nó de interesse está conectado. Esta é das métricas mais importantes da rede^{4,7}.

Densidade: É a fração das conexões existentes relativamente ao total de conexões possíveis. Na sua determinação são apenas considerados o número total de nós e não a força dos nós⁷.

Coefficiente de agrupamento ou de Clustering (CC): É a fração dos triângulos à volta do nó (equivalente à fração dos nós vizinhos que são vizinhos uns com os outros)^{5,7}.

Eficiência local (EL): É a eficiência global (ver abaixo) calculada nos nós vizinhos e está relacionada com o CC⁷.

Modularidade: A modularidade é uma estatística que quantifica o grau em que a rede pode ser subdividida em grupos claramente delineados^{5,7}.

Assortatividade: É o coeficiente de correlação entre graus e nós conectados. Assortatividade positiva indica que os nós tendem a ligar-se a outros nós com o mesmo grau ou semelhante^{4-5,7}.

Caminho: É uma sequência de nós conectados que não repete nenhum nó^{5,7}. O comprimento do caminho é o número de nós na sequência.

Distância e comprimento do percurso característico (CPC): A matriz de acessibilidade descreve se os pares de nós são conectados por caminhos (acessíveis). A matriz de distância contém os comprimentos dos caminhos mais curtos entre todos os pares de nós. O CPC é a média dos comprimentos dos caminhos mais curtos⁷. Globalmente a rede pode assim caracterizar-se pelo CPC, pela eficiência global, pela excentricidade, pelo raio (raio do grafo) e pelo diâmetro (diâmetro do grafo)⁷.

Eficiência global (EG): A eficiência global é a média dos inversos dos comprimentos dos caminhos mais curtos da rede e é inversamente relacionada com o CPC⁷.

Excentricidade: É o comprimento do caminho curto máximo entre um nó e qualquer outro nó⁷.

Raio e diâmetro do grafo: São as excentricidades mínimas e máximas, respetivamente⁷.

Betweenness centrality do nó (BC): É a fração de todos os caminhos mais curtos da rede que contém um dado nó. Nós com altos valores de *betweenness centrality* participam num grande número de caminhos curtos^{4,7-8}.

Edge Betweenness centrality: É a fração de todos os caminhos mais curtos da rede que contém um dado *edge*. *Edges* com altos valores de *betweenness centrality* participam num grande número de caminhos curtos⁷.

Hubs: Numa rede, *Hubs* são nós que funcionam como peças centrais, estabelecendo conexões com um grande número de nós⁶.

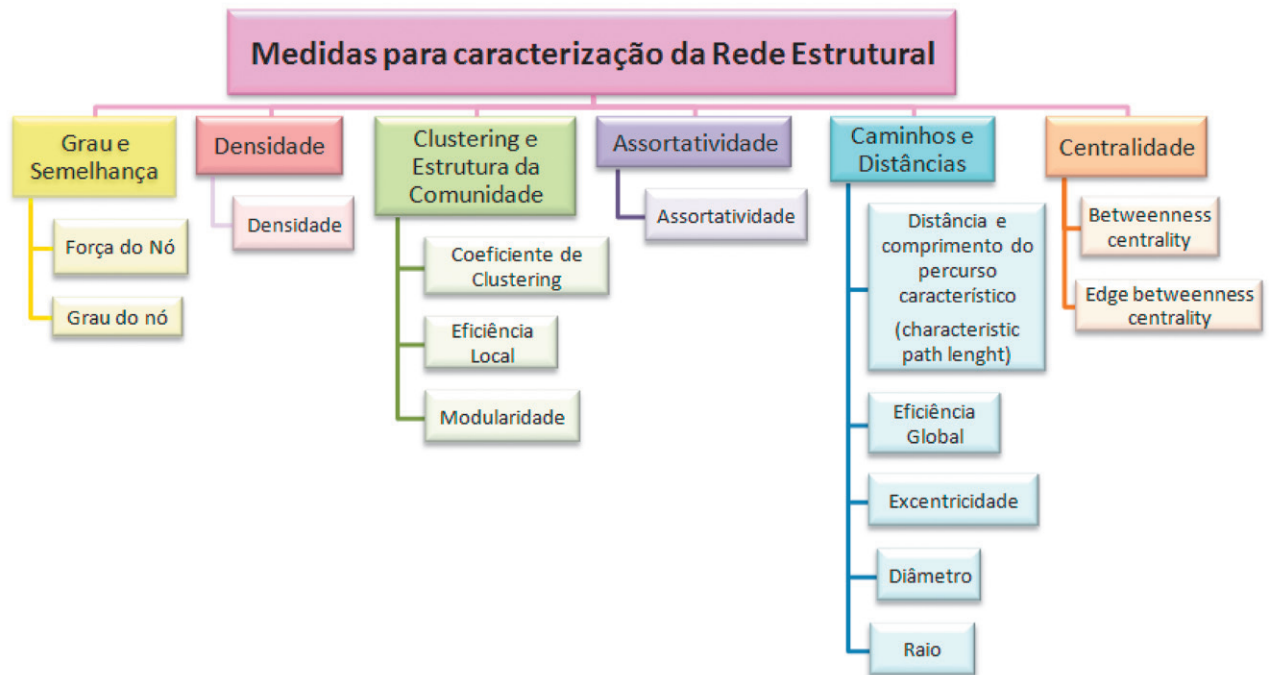


Figura 1: Esquema representativo das métricas para caracterização da rede estrutural.

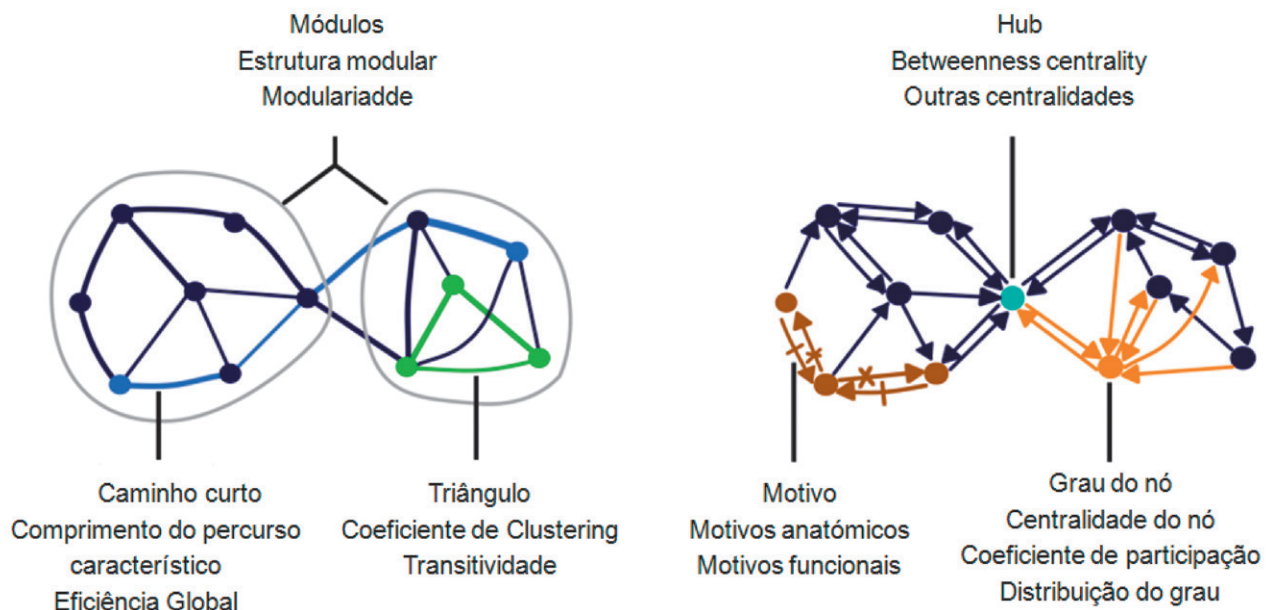


Figura 2: Métricas da rede estrutural.

Métodos que permitem avaliação da conectividade estrutural

As técnicas de difusão em ressonância magnética têm sido muito usadas para estimar os feixes das fibras nervosas que conectam regiões de interesse no cérebro.

Um dos métodos que permite avaliar a conectividade estrutural do cérebro é a imagem por tensor de difusão

(DTI). Usando o método DTI esses tratos podem ser visualizados in vivo, numa abordagem designada por tractografia (cf. Figura 3). O outro método que também permite este estudo designa-se por imagem por espectro de difusão, que resolve algumas das limitações da DTI, nomeadamente a dificuldade em resolver fibras cruzadas, que se tocam ou que possuam elevadas

angulações. Este método não foi utilizado neste trabalho por não ser viável devido ao excessivo tempo de aquisição⁹.

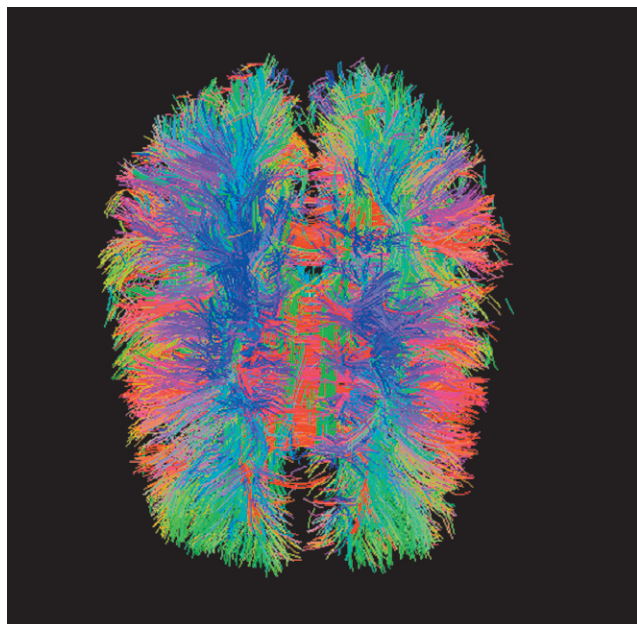


Figura 3: Imagem de Tractografia. A cor das fibras representa a direção principal da fibra, sendo o somatório de três componentes: azul (inferior/superior), verde (anterior/posterior) e vermelho (esquerda/direita).

Importância clínica do estudo da conectividade estrutural

A teoria de rede complexa é particularmente atraente quando aplicada ao estudo da neurociência clínica, onde muitas desordens cognitivas e emocionais têm sido caracterizadas como síndromes de "desconectividade", como indicado por perfis anormais da conectividade funcional ou anatômica entre regiões cerebrais. Em estudos preliminares constatou-se a existência de desconexões entre o córtex frontal e temporal na caracterização do cérebro⁹. Em contraste, pessoas com autismo mostram um padrão complexo de hiperconectividade dentro do córtex frontal mas hipoconectividade entre o córtex frontal e o resto do cérebro¹⁰. De facto, diversos estados de doença têm sido recentemente estudados revelando organizações corticais anormais em: esquizofrenia, doença de Alzheimer, epilepsia (incluindo epilepsia de ausência e epilepsia mesial do lobo temporal), esclerose múltipla, depressão aguda, déficit de atenção e hiperatividade, lesão na medula espinhal, degeneração lobar fronto-temporal e cegueira precoce. Todos juntos, estes estudos destacam o aumento da relevância clínica do estudo da conectividade cerebral⁹⁻¹⁰.

Metodologia

Amostra

Neste trabalho foi estudada uma amostra de conveniência composta por 22 indivíduos saudáveis (12 indivíduos do sexo masculino e 10 do sexo feminino) com idades compreendidas entre os 20 e os 59 anos e dois doentes com epilepsia pós-traumática (EPT) com 47 e 55 anos de idade, que serão aqui representados como Doente A e Doente B, respetivamente. Foi considerado como critério de inclusão para o grupo de doentes o diagnóstico de EPT. Como critérios de exclusão para ambos os grupos considerou-se a existência de doença neuropsiquiátrica (ou outra que não EPT no caso dos doentes), o consumo de álcool ou de drogas aditivas nas 24 horas anteriores à realização do exame de ressonância magnética ou história de dependência destas substâncias.

Materiais

A aquisição das imagens foi realizada após preenchimento do consentimento informado, de acordo com a instituição hospitalar. Os dados foram adquiridos com um scanner de ressonância magnética de 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Alemanha), com a utilização da bobine de crânio de 12 canais como recetora e a bobine de corpo como a bobine de excitação.

Protocolo

Foi adquirida uma imagem volumétrica ponderada em T1 (MPRAGE) para visualização da anatomia, usando os seguintes parâmetros: TR/TE/TI=2050/3.09/1100ms; FA=15°; aquisição sagital; slab=156 cortes; FOV=256x256mm²; voxel=1.0x1.0x1.0mm³; Nex=1; T_{aq}=8min46s.

Os dados de DTI foram adquiridos usando uma sequência eco de spin com dupla refocagem, leitura ecoplanar de tiro-único (single-shot) e com 20 direções não-colineares dos gradientes de sensibilização à difusão. Outros parâmetros da sequência incluíram b=1000 s/mm²; TR/TE=7500/113ms; FA=90°; saturação de gordura espectral; 40 cortes; espessura/espacamento de cortes=3,5/0mm; FOV=240x240mm²; matriz=192x192; voxel=1.3x1.3x3.5mm³; GRAPPA=2; Nex=4; T_{aq}=10min54s¹¹.

Pós-processamento dos dados

Desenvolveu-se um protocolo de análise de conectividade constituído pela utilização em sequência (*pipeline*) de diversos programas de *software* gratuitos e do MATLAB¹²⁻¹⁵, incluindo: processamento das imagens DTI, criação de máscaras e criação de matrizes de conectividade (cf. Figura 4).

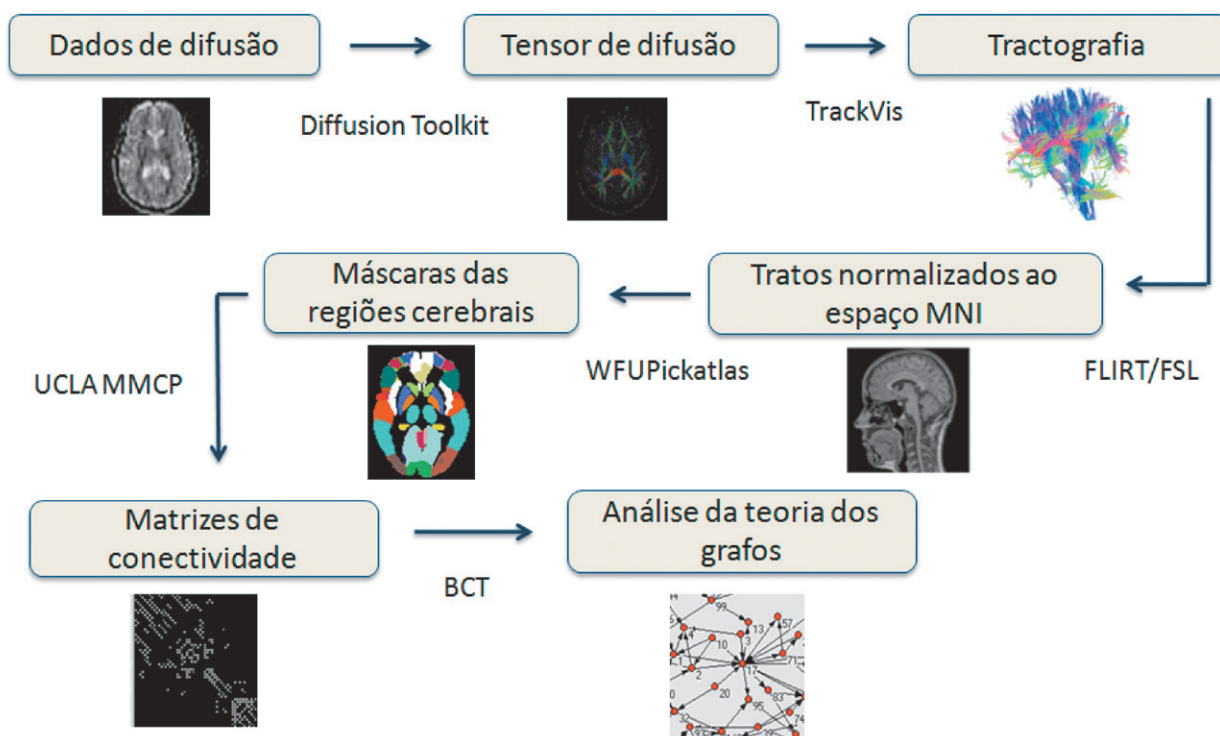


Figura 4: Pipeline para análise de conectividade estrutural desenvolvida neste trabalho.

1. Processamento das imagens DTI

As imagens de DTI foram processadas no programa Diffusion Toolkit¹²⁻¹³ para a obtenção de dados de tractografia. Estes foram visualizados através do programa TrackVis¹⁴. Posteriormente, para se poder comparar os diferentes indivíduos, normalizaram-se os tratos ao espaço MNI152 (espaço onde as imagens são normalizadas por forma a definir um cérebro mais representativo da população). Para tal utilizou-se a ferramenta FLIRT (Linear Image Registration Tool)¹⁵ do programa FSL, através da qual a imagem b0 dos dados de cada indivíduo foi registada à imagem MNI152_T1_2mm_b0. Obtiveram-se dois novos ficheiros: um correspondente à imagem corrigida e outro correspondente à matriz de registo ou de transformação. Este último ficheiro foi usado para normalizar os tratos usando o programa Diffusion Toolkit.

2. Criação das máscaras utilizadas neste estudo

Neste estudo foram utilizadas 118 máscaras correspondentes a 118 regiões de interesse (ROIs). Estes ROIs foram criados a partir do programa WFU-PickAtlas¹⁶ que utiliza o Automated Anatomical Labeling¹⁶ (AAL) e que corre sobre o programa MATLAB. Os ROIs foram posteriormente ajustados às dimensões da imagem MNI152_T1_2mm_b0 usando o FLIRT/FSL.

3. Criação da matriz de conectividade

Para criar a matriz de conectividade para os vários indivíduos recorreu-se à linha de comandos do ambiente Python da aplicação UCLA Multimodal Connectivity Toolbox¹⁷.

4. Análise das métricas de conectividade

O grupo controlo (GC) foi caracterizado relativamente aos valores médios das métricas e diferenças entre os géneros. As correlações com a idade também foram estudadas.

Posteriormente avaliaram-se as diferenças entre o GC e o grupo dos doentes. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS, considerando um nível de significância de 0,05% (2-tailed)¹⁸ e os testes paramétricos e não paramétricos foram utilizados em conformidade usando o teste Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade das várias métricas.

A análise de dados neste trabalho está dividida em duas partes. A primeira parte refere-se à avaliação das métricas gerais da teoria dos grafos (valores obtidos considerando a totalidade das conexões estruturais entre 118 regiões anatómicas para as métricas densidade, assortatividade, CPC, EG, raio e diâmetro) no GC e nos dois doentes. Nesta parte compararam-se os valores médios relativamente ao género no GC, estudaram-se as correlações das métricas gerais com o GC e os dois doentes e efetuou-se a avaliação das diferenças entre o GC e doentes. A segunda parte dos resultados alude à avaliação das métricas da teoria dos grafos para as 118 regiões anatómicas distintas. Nesta parte avaliaram-se os ROIs com média mais alta para cada medida no GC, compararam-se os valores médios relativamente ao género no GC e efetuaram-se as correlações entre as métricas e a idade no GC. Posteriormente avaliaram-se as diferenças entre o GC e doentes e as diferenças entre um grafo cerebral referente a um indivíduo normal e a um doente.

Resultados/Discussão

Análise das métricas gerais da teoria dos grafos

A nível do género verificou-se que não existiam diferenças entre os valores médios para as métricas gerais da teoria dos grafos.

Em relação às correlações das medidas gerais no GC verificou-se que a EG tem correlação fortemente negativa com o CPC ($r = -0,899$; $p < 0,001$) (cf. Figura 5). Observa-se, através da análise do gráfico, que um dos doentes tem EG e CPC mais baixos que o GC. O outro doente tem EG mais baixa do que o esperado para o valor do CPC, em comparação com o GC. Estes achados sugerem que os dois doentes têm eficiência reduzida na rede cerebral e, por conseguinte, uma indicação de alterações do funcionamento cerebral. Por sua vez, a EG tem correlação fortemente positiva com o número de conexões (*edges*) ($r = 0,892$; $p < 0,001$) e com a densidade ($r = 0,865$; $p < 0,001$), ou seja, quanto maior o número de fibras axonais maior será a eficiência com que a informação cerebral será transmitida (cf. Figuras 6 e 7). A densidade, por sua vez, tem uma correlação positiva com o número de conexões ($r = 0,991$; $p < 0,001$) e uma correlação fortemente negativa com o CPC ($r = -0,706$; $p < 0,001$), pois uma maior fração de conexões existentes permite a comunicação entre duas quaisquer regiões cerebrais com menor número de regiões intermediárias.

Em relação ao CPC, este tem correlação negativa com o número de conexões ($r = -0,741$; $p < 0,001$), significando que quanto maior for o número de fibras ou de ligações entre os neurónios menor será o caminho percorrido de um neurónio a qualquer outro.

Nesta primeira análise não se observaram correlações entre a idade e as métricas gerais da teoria dos grafos. Contudo, o estudo da conectividade cerebral com a idade pode ser importante para diferenciar o envelhecimento normal do envelhecimento patológico (doença de Alzheimer, demência, doença de Parkinson, entre outras)¹⁹.

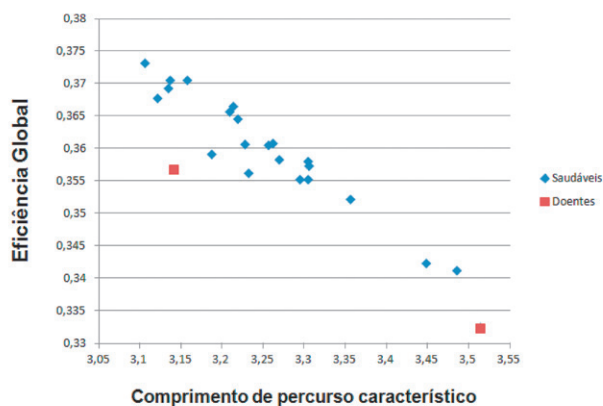


Figura 5: Eficiência global (EG) vs comprimento de percurso característico (CPC) no grupo de controlo (círculos pretos) e nos dois doentes (quadrados azuis).

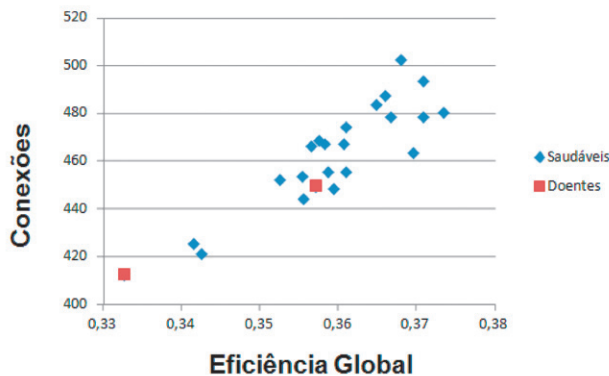


Figura 6: Conexões vs Eficiência Global (EG) no grupo de controlo (quadrados azuis) e nos dois doentes (quadrados vermelhos).

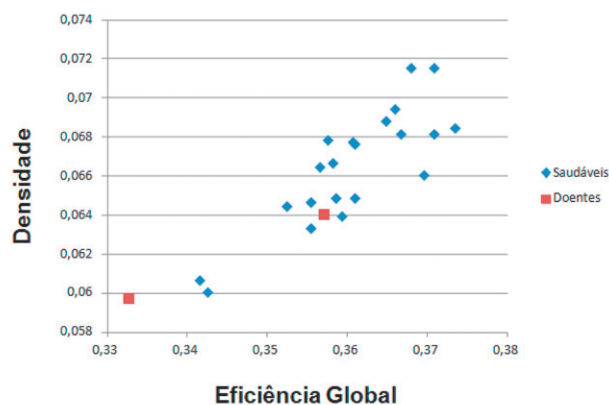


Figura 7: Densidade vs Eficiência Global (EG) no grupo de controlo (quadrados azuis) e nos dois doentes (quadrados vermelhos).

Na Tabela 1 estão representados os valores referentes às diferenças entre doentes com EPT e o GC, onde se verificou que, para o doente B, o valor de assortatividade se encontra fora do intervalo de confiança (IC) definido para o GC e que a EG do doente A também se encontra fora do IC. Estes resultados poderão estar relacionados com o facto de se tratar de doentes com uma patologia caracterizada por lesões encefálicas com limitações funcionais. É de esperar que existam menos ligações, o que leva a que haja uma diminuição da eficiência da organização estrutural das redes neuronais.

Observou-se também que as métricas densidade, CPC e número de conexões dos doentes se encontram fora do IC para o GC. Estes aspetos traduzem igualmente alterações da rede que justificam a patologia.

Análise das métricas da teoria dos grafos para 118 regiões anatómicas

No GC, as regiões cerebrais que apresentaram valores médios mais elevados para a força, grau do nó, BC, CC, EL e excentricidade encontravam-se localizadas nos lobos frontal, parietal e occipital. Estas regiões poderão ser interpreta-

Tabela 1: Diferenças entre o grupo de controlo e os doentes com epilepsia pós-traumática relativamente às métricas gerais de conectividade

Variáveis	Média	95% Intervalo de Confiança para a média		Média dos Doentes	Doente A	Doente B
		Limite inferior	Limite superior			
Idade	29,95	25,18	34,72	51,00	47	55
Assortatividade	0,15	0,13	0,17	0,12	0,15	0,09
Eficiência Global	0,360	0,356	0,364	0,345	0,333	0,357
Densidade	0,066	0,065	0,068	0,062	0,060	0,064
Nº de Conexões	465	456,01	473,99	431,50	413	450
Diâmetro	7,27	7,07	7,47	7,00	7,00	7,00
CPC	3,24	3,20	3,29	3,33	3,51	3,14

Tabela 2: Correlação entre a idade e as métricas da teoria dos grafos para 118 regiões anatómicas distintas

Variável		Região de Interesse	Coefficiente de Correlação	Sig. (2-tailed)
I D A D E	Grau do nó	Lóbulo quadrangular anterior esquerdo	0,452	0,035
		Sulco cingulado médio esquerdo	-0,459	0,032
		Girus fusiforme esquerdo	-0,454	0,034
		Girus temporal transverso direito	-0,450	0,036
		Fissura pós-clival esquerda	-0,603	0,003
		Fissura pós-clival direita	-0,522	0,013
		Sulco temporal médio esquerdo	-0,480	0,024
	Coeficiente de Clustering	Declive	-0,454	0,034
	Betweenness Centrality	Sulco rolândico esquerdo	0,481	0,024
		Girus lingual esquerdo	-0,524	0,012
		Circunvolução parietal superior esquerdo	-0,469	0,028
		Girus angular esquerdo	-0,435	0,043
		Lobo posterior superior direito do cerebelo	-0,434	0,043
		Fissura pós-clival direita	-0,424	0,049
	Eficiência Local	Declive	-0,454	0,034
	Excentricidade	Circunvolução occipital superior esquerda	-0,441	0,040
		Circunvolução occipital média esquerda	-0,660	0,001
		Núcleo caudado esquerdo	-0,425	0,049
		Cúlmen	-0,454	0,034

das como aquelas que, por estabelecerem maior número de ligações com outras regiões cerebrais, terão um papel mais importante ou centralizador na atividade cerebral.

Relativamente às diferenças entre os géneros verificou-se que o género masculino mostrou ter valores elevados para quase todas as métricas utilizadas para caracterizar os 118 ROIs correspondentes a diferentes regiões cerebrais. No entanto, como descrito anteriormente, não existe diferenças significativas nas métricas globais da rede. Este facto

sugere que, mesmo tendo diferenças nas suas conectividades locais, o cérebro masculino e feminino serão igualmente eficientes.

Após correlação, verificou-se que as métricas para as 118 regiões anatómicas se correlacionam negativamente, no geral, com a idade (cf. Tabela 2), nomeadamente em estruturas do lobo temporal e cerebelo, o que poderá estar relacionado com alterações a nível da memória, postura corporal e locomoção.

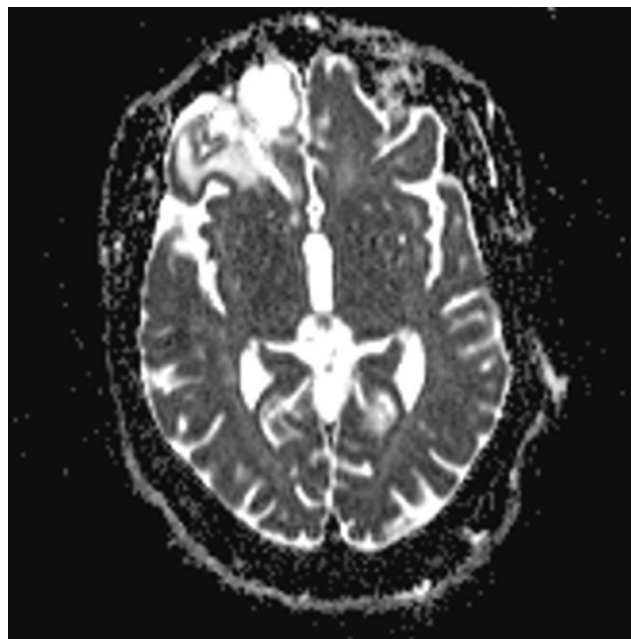
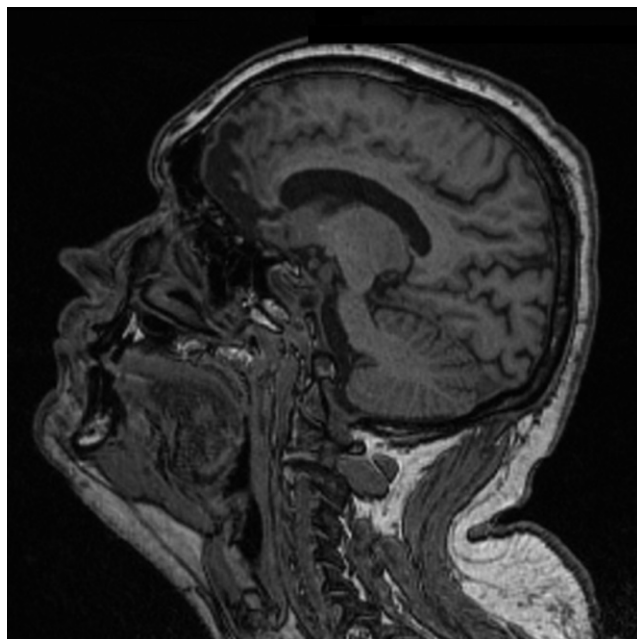


Figura 8: Imagens de ressonância magnética do Doente A. À esquerda corte sagital de imagem ponderada em T1; à direita mapa de coeficiente de difusão derivado de dados de imagem por tensor de difusão. Observa-se lesão hipointensa na região frontal supraorbitária em T1 e correspondente hipersinal no mapa ADC.

As regiões cerebrais onde são observadas as diferenças mais importantes entre indivíduos saudáveis e doentes com EPT são: sulco rolândico, hipocampo, pré-cúneos, tálamo e cerebelo bilateralmente. Estes dados estão de acordo com os achados clínicos e radiológicos nestes doentes que refletem défices a nível da memória, linguagem e habilidade motora (cf. Figuras 8 e 9).

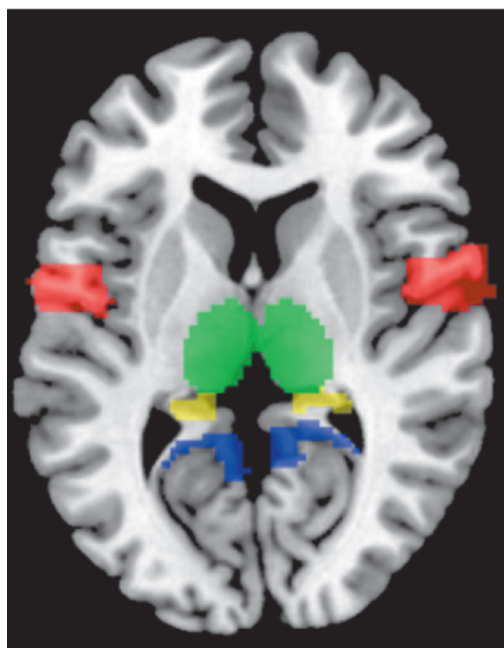


Figura 9: Regiões cerebrais onde se observam as diferenças mais significativas entre indivíduos saudáveis e doentes com epilepsia pós-traumática: sulco rolândico (vermelho), hipocampo (amarelo), pré-cúneo (azul), tálamo (verde) e cerebelo.

Na Figura 10 estão representadas as matrizes de conectividade para um indivíduo normal e um doente com EPT. Ao observar as cores da matriz de conectividade verifica-se que os indivíduos saudáveis têm maior número de *hubs* que os doentes, ou seja, têm mais nós que participam num grande número de caminhos (assinalado com o círculo vermelho). Isto faz sentido uma vez que a epilepsia é caracterizada por ser uma doença de "desconexão"¹⁹.

Estas matrizes podem ser representadas graficamente permitindo uma visualização mais anatómica da conectividade cerebral (cf. Figura 11).

Através da análise dos grafos cerebrais (cf. Figura 11) verifica-se que existem mais conexões entre as regiões cerebrais no grafo referente a um indivíduo saudável em comparação com o doente com EPT. Verifica-se que no grafo cerebral do doente existem alterações a nível do lobo frontal e também alterações na rede, salientando-se novamente a característica "doença de desconexão".

Limitações do estudo

Este trabalho teve algumas limitações, nomeadamente a nível das dimensões da amostra de estudo e também limitações inerentes à técnica de DTI.

A limitação da amostra está relacionada com a grande dificuldade em recrutar doentes para este estudo.

Existiram limitações ao nível da sequência DTI. Foram adquiridos cortes com espessuras elevadas (3,5mm), o que levou a uma menor resolução espacial na direção crânio-caudal que poderá ter condicionado a tractografia. O número limitado de 20 direções de gradientes de sensibilização à difusão também poderá ter condicionado a

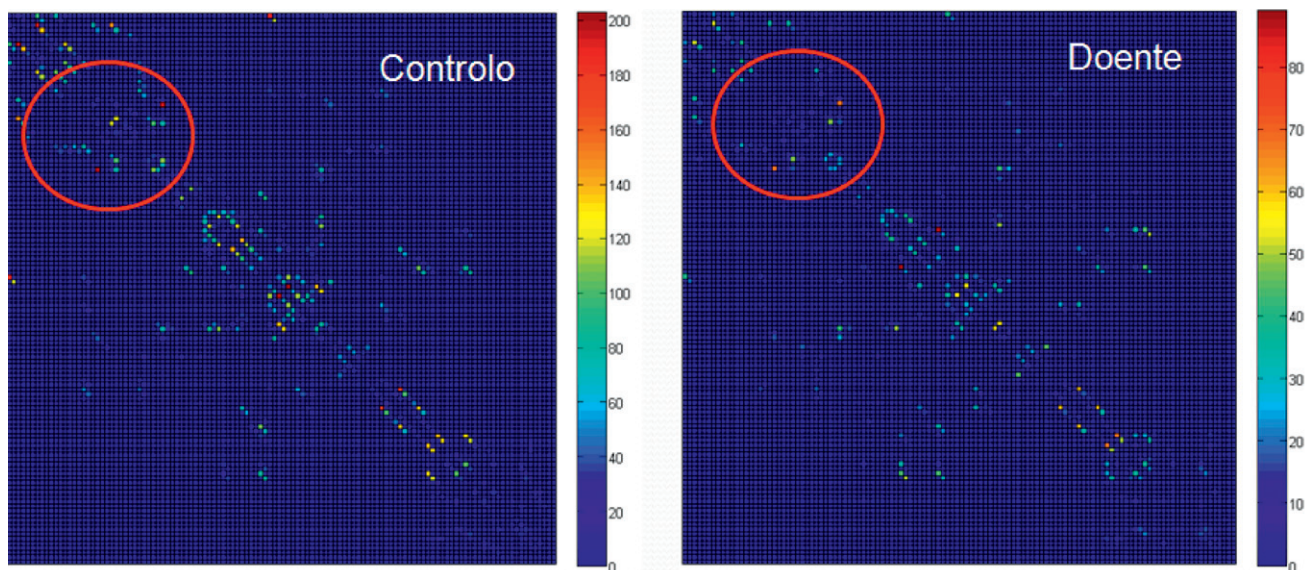


Figura 10: Matriz de conectividade de um indivíduo saudável e de um doente com EPT. O número de conexões entre as regiões de interesse está representado ao lado da matriz numa escala de cores. Conexões com o mesmo ROI são excluídas.

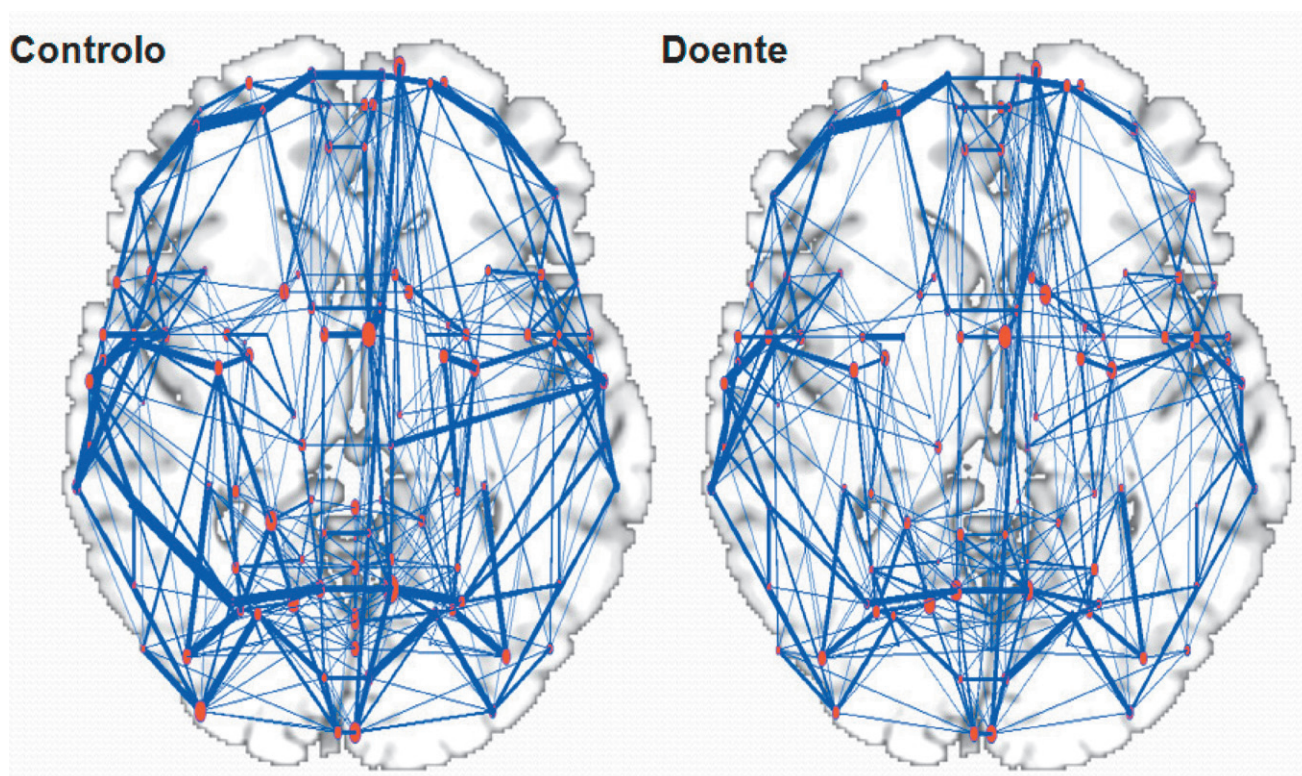


Figura 11: Grafo da conectividade cerebral sobreposto numa imagem do cérebro. Os círculos vermelhos representam os nós e o seu diâmetro é equivalente ao grau do nó. As linhas azuis correspondem às conexões (*edges*) que representam as ligações axonais entre regiões distintas, sendo a sua espessura a força dessas ligações ou o número total de ligações axonais.

resolução de alguns tratos. Principalmente existiram limitações inerentes à técnica DTI; as fibras que se cruzam, fibras que se tocam ou fibras com grandes angulações dificilmente são resolúveis pela técnica. Outra limitação desta técnica é que nem todos os feixes reconstruídos são reais (falsos positivos).

Conclusão/Perspetivas futuras

Foi desenvolvida uma metodologia *pipeline* para análise da conectividade estrutural e foi aplicada ao estudo de indivíduos saudáveis e doentes com EPT.

Com esta abordagem observaram-se diferenças a nível das regiões cerebrais quando comparados os géneros e

também com a idade, sendo os mesmos consistentes com a literatura estudada¹⁹.

Constatou-se que as diferenças mais significativas na conectividade estrutural entre saudáveis e doentes com EPT foram observadas para as regiões: sulco rolândico, hipocampo, pré-cuneus, o tálamo e o cerebelo.

A perspectiva dos autores é de que esta metodologia contribuirá para o melhor conhecimento da EPT quando aplicada a uma amostra maior de doentes. Trabalhos futuros incluem: a construção de uma interface gráfica para a *pipeline* desenvolvida; a integração da avaliação de conectividade estrutural com as conectividades funcionais e efetivas numa única ferramenta; e a aplicação desta ferramenta no estudo de outras doenças neuropsiquiátricas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Graça Correia, directora do serviço de radiologia do Hospital dos Lusíadas, pela disponibilização de recursos técnicos e humanos que permitiram a realização deste trabalho. Os autores agradecem ainda aos Drs. Vítor Gonçalves, Anabela Nabais e Miguel Laia, do serviço de neurocirurgia do Hospital dos Lusíadas, ao Dr. John Peters, do serviço de neurologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil e ao Dr. Ribeiro da Costa, do serviço de neurocirurgia do Hospital de São José pela referência de doentes.

Este trabalho foi realizado no âmbito do projecto "Avaliação multi-paramétrica da conectividade do sistema límbico em doentes com epilepsia pós-traumática" (PTDC/SAU-ENB/120718/2010), financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia e Ministério da Ciência e Educação (MCE) de Portugal (PIDDAC).

Referências bibliográficas

1. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Computat Biol*. 2005;1(4):e42.
2. De Boer R, Schaap M, van der Lijn F, Vrooman HA, Groot M, van der Lugt A, et al. Statistical analysis of minimum cost path based structural brain connectivity. *Neuroimage*. 2011;55(2):557-65.
3. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*. 2006;26(1):63-72.
4. Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys*. 2007;1(1):3.
5. Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:133-40.
6. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(3):186-98.
7. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010;52(3):1059-69.
8. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodríguez EJ, Alemán-Gómez Y, Melie-García L. Studying the human anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *Neuroimage*. 2008;40(3):1064-76.
9. Rykhlevskaia E, Gratton G, Fabiani M. Combining structural and functional neuroimaging data for studying brain connectivity: a review. *Psychophysiology*. 2008;45(2):173-87.
10. Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2007;17(1):92-9.
11. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. Handbook of MRI pulse sequences. Oxford: Academic Press; 2004. ISBN 9780120928613
12. Desposito M. Nipype: neuroimaging in python pipelines and interfaces: using diffusion toolkit for DTI analysis. 2010. Available from: <http://nipy.sourceforge.net/nipype/users/examples/dtkdtutorial.html>
13. Wang R, Benner T, Sorensen AG, Wedeen VJ. Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography. *Proc Int Soc Magn Reson Med*. 2007;15:3720.
14. Wang R, Wedeen V, Martinos A. TrackVis, 2006-2010. Massachusetts General Hospital. Available from: <http://trackvis.org/>
15. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
16. Maldjian J. WFU PickAtlas: user manual. The Functional MRI Laboratory, Wake Forest University School of Medicine; 2010. Available from: <http://fmri.wfubmc.edu/downloads/WFUPickAtlasUserManual.pdf>
17. Center for Cognitive Neuroscience. UCLA multimodal connectivity package: brain mapping. CCN; 2013. Available from: http://ccn.ucla.edu/wiki/index.php/UCLA_Multimodal_Connectivity_Package
18. Sardanelli F, Di Leo G. Biostatistics for radiologists. Milan: Springer; 2009. ISBN 978-8847011328
19. Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*. 2004;73(1):1-60.

Artigo recebido em 26.05.2013 e aprovado em 14.04.2014